Über den Einfluß aminonitrilhaltiger Verbindungen auf die Wundheilung

von

Franz Rahm

aus Amberg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0139

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
E r l a n g e n - N ü r n b e r g
Direktor: Prof. Dr. med. Erich Müller

Über den Einfluß aminonitrilhaltiger Verbindungen auf die Wundheilung.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu
ERLANGEN-NÜRNBERG

Vorgelegt von
Franz Rahm aus
Amberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.

Dekan: Professor Dr. Windorfer
Referent: Professor Dr. K. Elster

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Sep. 1962

Bei der Neuentwicklung von Medikamenten ergibt sich vielfach das Problem,ob das neue Pharmakon, mit einer toxisch wirkenden Substanz chemisch verwandt, gleichfalls einen schädigenden Wirkungsfaktor besitzt. Die Frage muß auch dann diskutiert werden, wenn sich diese chemischen Verbindungen lediglich in einer Seitenkette gleichen oder nur eine geringe, scheinbare chemische Verwandtschaft besteht.

Eine ähnliche Fragestellung ergab sich beim Vergleich des Hustenmedikaments P e r a c o n[+] mit der Substanz Aminoacetonitrilsulfat (AANS). Peracon ist eine stärker antitussiv wirkende Substanz, als Codein. Durch selektive Wirkung auf das Hustenzentrum beseitigt es den Hustenreiz. Nebenwirkungen auf Atmung, Kreislauf, Darmfunktion und Bronchien wurden im Experiment von KRAUSE nicht festgestellt.-

Chemisch handelt es sich um eine halbaromatische Substanz mit einer längeren C-kette, in 2-Stellung findet sich ein aromatischer Kern und eine Isopropylgruppe, in 4-Stellung eine tertiäre Aminogruppe. Die C-Atome in 2- und 4-Stellung sind asymetrisch, C_2 ist zugleich ein quartäres C-Atom.-

Vom AANS wissen wir, daß es neben dem Aminoacetonitril (AAN) und dem Betaaminopropionnitril (BAPN) lathyrogen wirkt. (SELYE, NIELSON, ENZINGER UND WARNER, LALICH, WEGELIUS, MOLTKE UND DYRBYE, PENTSCHOW). Neben dieser Wirkung steht im wesentlichen der Einfluß auf die Bindegewebsproliferation im Vordergrund. So zeigte sich bei jungen Versuchstieren die Knochenbildung und das Knochenwachstum beeinflußt, die Media der Aorta in dem Sinne, daß das Gefäß rupturierte. Bei jungen Hamstern zeigte das Binde- bzw. Narbengewebe eine verminderte Zugfestigkeit.

Chemisch handelt es sich bei dem AANS um ein saures, aliphatisches Aminonitril mit primärer Aminogruppe und unverzweigter C-kette. Es erhob sich somit die Frage, ob acetonitrilhaltige Substanzen die

[+] Hersteller Kali Chemie AG Hannover

Bindegewebsbildung beeinflussen.

$N \equiv C - CH_2 - NH_2 \cdot H_2SO_4$ Aminoacetonitrilsulfat

$N \equiv C - \overset{C_6H_5}{\overset{|}{C}} - CH_2 - {}^{+}CH - CH_3$ (i-C_3H_7, $N(CH_3)_2$) 2-Phenyl-2-isopropyl-4-dimethylamino-valerionitril (Peracon)

Zur Klärung dieser Frage wurden beide Substanzen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Bindegewebsproliferation tierexperimentell geprüft.

Material und Methode:

Aus 60 weißen Ratten wurden 3 Untergruppen zu je 20 Tiere gebildet. Der ersten Gruppe wurden täglich 10mg Peracon s.c. injiziert. Die zweite Gruppe erhielt täglich 15mg AANS in gleicher Applikation. Es war notwendig die stark saure Substanz im molaren Verhältnis mit $NaHCO_3$ abzupuffern. Die Gruppe 3 entsprach den Kontrolltieren. Am 4. Tag nach Beginn der Injektionen setzten wir allen Tieren in Thiogenalnarkose, wobei das Narkotikum intra-peritoneal verabreicht wurde, am Rücken über der Hals- und Brustwirbelsäule in einer vorher mit dem Enthaarungspulver nach WINTZ freigemachten Integumentstelle einen 4,5cm langen Schnitt. Um eine größere Bindegewebsbildung zu induzieren, zackten wir die Wundränder alternierend so aus, daß die Zacken der einen Seite in die Gewebslücken der Haut auf der anderen Seite griffen. Jeder Wundrand war mit drei solcher Gewebslücken versehen. Danach wurde diese Wunde mit Zwirnnähten in einer enthaarten Hautfalte versenkt. (Siehe Abb. 1)

Die Tiere waren in Einzelkäfigen untergebracht. Am 5. Tage nach dem Eingriff zogen wir die Fäden. Tiere, deren Wunden sich infiziert hatten oder artefiziell in der Heilung beeinflußt waren, zogen wir aus den Versuchen. Je 10 Tiere der Versuchsgruppen wurden am 7. Tag, die überigen am 12. Tag nach der Wundsetzung getötet und die Wunden weit im Gesunden exzidiert. Der so gewonnene Hautlappen konnte der

Prüfung der Reißfestigkeit ausgesetzt werden. Zu diesem Zweck konstruierten wir einen Druckkessel, über dessen Öffnung der Hautlappen zwischen 2 Scheiben gespannt war. Die Wunde verlief dabei in den schlitzförmigen Aussparungen dieser Scheiben, sodaß sie in ihrem ganzen Verlauf über der Drucktrommel war. Eine CO_2-bombe war an den Druckkessel angeschlossen. Von dem anmontierten Manometer konnte der Explosionsdruck auf 0,1atü genau abgelesen werden. (Siehe Abb. 2)

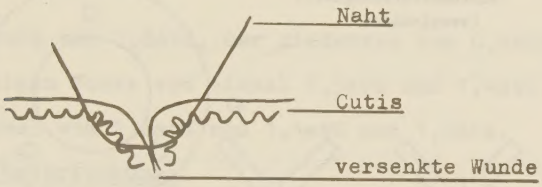


Abb. 1) Querschnitt durch experimentell gesetzte Wunde.

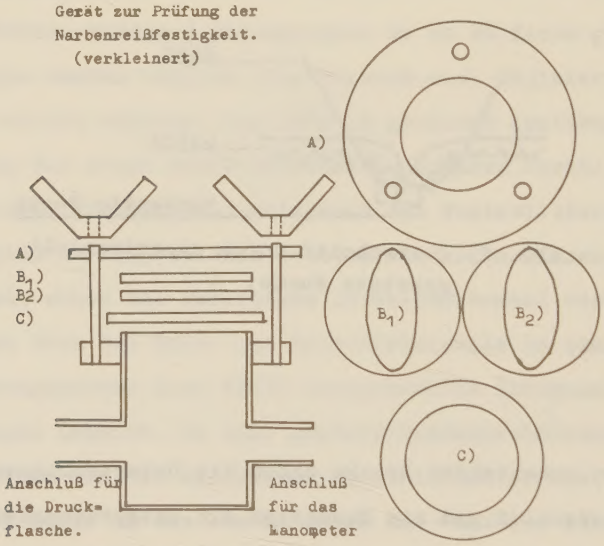
Über die zu erwartenden Drucke gaben die Untersuchungen von HEGEMANN Aufschluß und ein Manometer mit entsprechendem Meßbereich konnte gewählt werden. Nach Feststellung des Explosionsdruckes schnitten wir die eingerissenen Hautlappen in etwa 3 mm breite Streifchen. Nach Fixation über die Alkoholreihe wurden die Gewebsstücke in Paraffin eingebettet, geschnitten und in der üblichen Weise HE und van Gieson gefärbt.

Ergebnisse:

Gruppe der Peracon Ratten:

Die anfängliche Dosis von 20mg Peracon täglich ergab bei den Tieren an der Injektionsstelle umschriebene Hautnekrosen. Die geringere Dosierung von 10mg/0,5ml wurde ohne örtliche Reaktion vertragen.

Dabei zeigte sich, daß die Hautveränderungen an der Injektionsstelle offensichtlich unabhängig von der Konzentration und allein durch die applizierte Menge bedingt waren. Eine Beeinflußung der Wundheilung konnte weder am 7. noch am 12. Tag p. op. auf Grund der äußeren Beschaffenheit angenommen werden. Ebenso schien das Allgemeinbefinden der Tiere nicht gestört zu sein.



10 Tiere mit 7-tägiger Wundheilung:

Druckwerte:

Die Prüfung der Zerreißfestigkeit ergab Werte, die zwischen 0,6atü und 1,1atü lagen, dreimal wurde 0,9atü und 0,8atü, zweimal 0,7atü gemessen.

Histologische Untersuchung:

Die histologischen Präparate zeigen in 4 Fällen eine beginnende, einmal eine vollständige Reepithelisation. In einem Fall besteht ein breiter, von Leukocyten und Kerntrümmern zentral durchsetzter Nekrosesaum. Die Nekrose reicht bis in die Subcutis. Hier sieht man einen schmalen, zellreichen Granulationswall. Das Granulationsgewebe ist teilweise von knötchenförmiger Struktur. In einem Schnitt zeigt sich ein kapillarreiches Fadengranulom.

10 Tiere mit 12-tägiger Wundheilung:

Druckwerte:

Der höchste Druck war 1,8atü, der niederste von 0,8atü wurde zweimal gemessen.Es folgen Werte von einmal 1,5atü und 1,4atü, zweimal von 1,3atü, je einmal von 1,2atü und 1,1atü und 1,0atü.

Histologische Untersuchung:

Einmal war das Präparat vollständig, achtmal weitgehend, einmal nur seitlich reepithelialisiert. Einmal fanden wir ein Fremdkörpergranulom, das Granulationsgewebe ist durchgehend faserreich und kernarm, 4mal wurde eine horizontale Ausrichtung der Fasern festgestellt. (Siehe Abb. 3). Hinsichtlich des Zellgehalts des Granulationsgewebes zeigte sich, daß die oberen Gewebsschichten gegenüber den tiefer liegenden stets zellreicher waren.

Gruppe der AANS-Ratten.

10 Tiere mit 7-tägiger Wundheilung:

Allgemeines Verhalten:

Bei 2 Tieren war die Wunde am 5. Tage p.op. noch nicht ganz verheilt. Deswegen ließen wir 2 Fäden einen Tag länger im Gewebe liegen. Zwei weitere Tiere waren dadurch auffällig geworden, daß sie sich sehr ruhig verhielten und in ihrem Stall saßen, ohne auch nur im geringsten den Vorgängen in ihrer Umgebung Aufmerksamkeit zu schenken. Selbst wenn man das eine Tier anstößt, will es seinen Käfig nicht

Abb. 3:
Kernarmes, faserreiches Granulationsgewebe im Wundbereich; horizontale Verlaufsrichtung der Fasern, vollständige Reepithelialisierung.

verlassen, das zweite unternimmt zwar den Versuch dazu, kann sich aber nicht an der Stallwand hochziehen. Beim Fortbewegen schwanken die Tiere unbeholfen und fallen um, wenn sie sich auf den Hinterbeinen aufzurichten versuchen. Die Fortbewegung ist sehr langsam und wirkt krankhaft, die hinteren Gliedmaßen zieht das Tier nach. Bei einem unerwarteten, starken Reiz (kräftiges Klopfen auf den Tisch) führt das Tier hauptsächlich mit den hinteren Extremitäten unkontrollierte, fahrige, krampfartige Bewegungen aus und fällt zur Seite. Von dem dargebotenen Futter nehmen die zwei Tiere, verglichen mit den Kontrolltieren kaum etwas auf.

Druckwerte:

Der niederste Druck von 0,3atü wurde einmal gemessen, der Maximalwert von 1,0atü war nur einmal festzustellen. Ebenso erhielten wir die Werte von 0,9atü und 0,7atü je einmal, dreimal zeigte das Manometer 0,5atü und 0,4atü an.

Histologische Untersuchung:

Zwei Präparate weisen eine Reepithelialisierung auf, dreimal ist dieser Prozeß nur einseitig entwickelt. Das Granulationsgewebe ist mit einer Ausnahme als überwiegend zell- und gefäßreich zu bezeichnen. In 2 Präparaten reicht der Nekrosesaum bis in die Subcutis und einmal liegen seitlich in der Schnittebene Fadengranulome.

10 Tiere mit 12-tägiger Wundheilung:

Allgemeines Verhalten:

In zwei Fällen beobachteten wir die schon oben beschriebene Verzögerung des Wundschlusses und einmal kam es zu den ebenfalls beschriebenen Zuständen.

Druckwerte:

Den Minimalwert von 0,4atü und den Maximalwert von 1,6atü zeigte das Manometer einmal, zweimal ergab die Belastung des Gewebes 1,3atü, 1,2atü und 1,1atü, je einmal 0,9atü und 0,7atü.

Histologische Untersuchung:

Die Epithelialisierung ist in 3 Fällen abgeschlossen, einmal beginnt sie einseitig und einmal ist die Wundoberfläche epithellos. In zwei Präparaten ist der kontinuierliche Epithelstreifen durch eine Nekrose unterbrochen. Einmal lag ein Fremdkörpergranulom zentral, in einem Präparat fanden sie sich multipel. Zweimal sahen wir einen Nekrose-saum subepithelial. Das Granulationsgewebe stellt sich als wechselnd zell- und faserreich dar. Viermal ist der Faserverlauf als horizontal zu bezeichnen, einmal war diese Ausrichtung der Fasern nur in den Randpartien erfolgt, einmal wurde ein ausgesprochen ungeordneter Faserverlauf beobachtet und in einem Fall war das Granulom sehr faserarm.

Gruppe der Vergleichstiere:

10 Tiere mit 7-tägiger Wundheilung:

Druckwerte:

Der in drei Fällen gemessene Wert von 0,6atü ist der niederste Druck,

der Maximaldruck von 1,2atü trat einmal auf. Es folgen Drucke von 1,1atü und 0,9atü je einmal, dreimal 0,8atü und einmal 0,7atü.-

Histologische Untersuchung:

Bei 8 Präparaten sehen wir eine seitlich beginnende, in 2 Fällen eine abgeschlossene Reepithelisation. Unter diesem Epithelregenerat ist wechselnd faser- oder zellreiches Granulationsgewebe entwickelt, das in 4 Fällen einen oberflächlichen Nekrosesaum wechselnder Breite zeigt. Zweimal besteht ein Granulationspolyp (Siehe Abb. 4 und 5), in den in einem Fall aus der Tiefe vermehrt Fasern einstrahlen. Auf dem Epithelregenerat zeigt sich mehr oder minder ausgeprägt ein Nekrose=schorf.

10 Tiere mit 12-tägiger Wundheilung:

Druckwerte:

Der niederste Druck von 1,1atü lag zweimal vor, einmal 2,5atü als Maximaldruck, gefolgt von zweimal 2,0atü, 1,8atü und 1,5atü, einmal wurde 1,4atü gemessen.

Histologische Untersuchung:

4Präparate können als völlig vernarbt angesehen werden, die Epithelisation ist in 7 Fällen abgeschlossen, in zwei Fällen weitgehend fortgeschritten und einmal fanden wir im Epithelsaum eine umschriebene Nekrose. Viermal liegt die Nekrose im Zentrum des Regenerats, einmal ist die Nekrose schmal, nicht kontinuierlich, streifenförmig unter dem Epithelregenerat. Zweimal sehen wir auf dem Epithelregenerat einen Nekroseschorf. Das Granulationsgewebe ist mehr faser- als zellreich

Besprechung der Befunde:

Bei der AUSWERTUNG der gemessenen DRUCKE ergab sich folgendes Bild:

Nach 7-tägiger Wundheilung:

Beim Vergleich der Mittelwerte der Peracon behandelten Tiere mit denen der Kontrolltierreihe besteht kein Unterschied. Die statistisch berechneten Werte sind: t=0,126 und P=0,91.

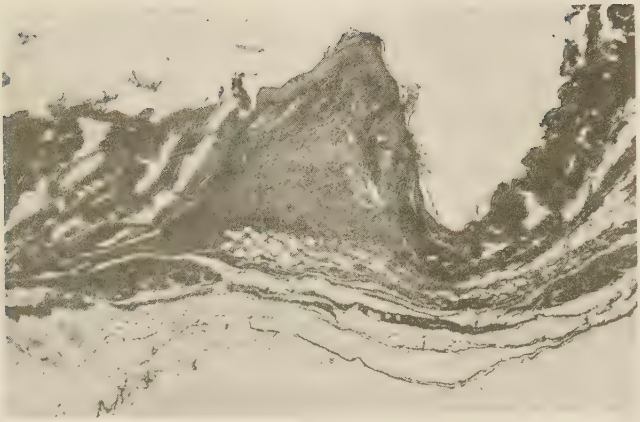


Abb. 4:
Granulationspolyp mit Epithelregenerat, an der Basis einstrahlende Faserzüge.

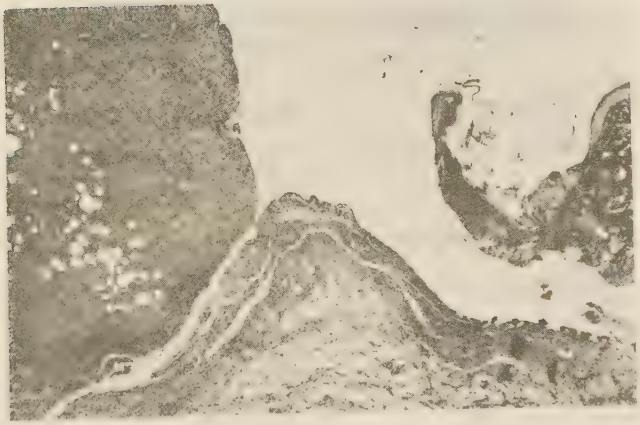


Abb. 5:
Zellreicher Granulationspolyp, im abgesprengten seitlichen Wundrand beginnende Regeneration des Epithels.

$$s^2_{x,x'} = \frac{S(x^2) - \bar{x}S(x) + S(x'^2) - \bar{x}'S(x)}{N+N'-2}$$ daraus s_D

$$s_D = \sqrt{\frac{s^2_{x,x'}}{N} + \frac{s^2_{x,x'}}{N'}}$$

s_D ist Standardabweichung der Mittelwertdifferenz.

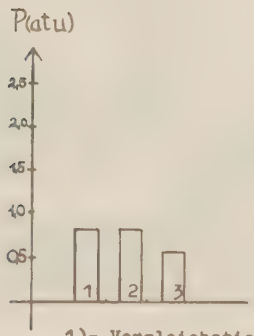
$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D}$$

Nach 7 Tagen Wundheilung bei einer Gesamtdosis von 100mg Peracon kann keinerlei Wirkung auf die Reißfestigkeit der Narben festgestellt werden.

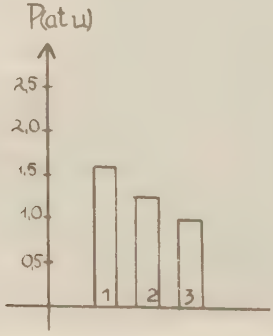
Unterziehen wir die AANS Tiere dieser Prüfung, so zeigen schon die Mittelwerte einen deutlichen Unterschied. $t=2{,}65$ und die Wahrscheinlichkeit $0{,}02 > P > 0{,}01$. Dieses entspricht einer deutlichen Beeinflußung des Narbengewebes im Sinne einer verminderten Reißfestigkeit.

(Siehe Abb. 6).

Durchschnittsdrucke nach 7 Tagen Wundheilung.



Durchschnittsdrucke nach 12 Tagen Wundheilung.



1)= Vergleichstiere
2)= Tiere mit Peracon
3)= Tiere mit AANS

Beim statistischen Vergleich der Peracon und der AANS behandelten Tiere ist $t=3{,}03$ und $0{,}01 > P > 0{,}001$. Die Differenz der Mittelwerte

der unterschiedlich behandelten Gruppen ist mit 0,5% festzulegen und kann im biologischen Versuch als beweisbar angesehen werden. Wir können mit großer Sicherheit sagen, daß die Substanzen einen unterschiedlichen Wirkungsgrad besitzen.

Nach 12-tägiger Wundheilung:

Der Mittelwert der Peracon behandelten Tiere ist von dem der zugehörigen Kontrolltiere deutlich verschieden. t=2,65 und P=0,017. Daß die Ergebnisse bzw. die Wirkung der Mittel auf Zufall beruhen, ist nur zu 1,7% wahrscheinlich. Die Narbenreißfestigkeit ist demnach bei der Applikation von 150mg Peracon beeinflußt.

Noch deutlicher sprechen die Zahlen bei den mit 210mg AANS behandelten Tieren im Vergleich zu den entsprechenden unbehandelten Versuchstieren. t=3,37, 0,01> P>0,001, die Einwirkung des Zufalls ist nur 0,2% wahrscheinlich. In der von uns getroffenen Versuchsanordnung ist die Narbenreißfestigkeit deutlich nerabgesetzt. Die Korrelation der Peracon- und AANS Tiere mit gleichem Wundalter ergibt für t=0,905, 0,40>P>0,30. Dies entspricht einer unterschiedlichen Wirkung, doch liegt sie nicht im Bereich der statistischen Signifikanz.

(Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden die "Wissenschaftlichen Tabellen der Firma J.R.Geigy AG Basel" Ausgabe 1955 S, 26 1. Tabelle und S. 35 Formel 18 und 19 zu grunde gelegt.)

Setzt man die gemessenen Druckwerte in Beziehung zur histologischen Struktur des Wundgewebes, so zeigt sich eine Kongruenz der Art, daß Wunden mit hoher Reißfestigkeit stets ein faserreiches Granulationsgewebe aufweisen. Die zumeist kollagenen Faserzüge lassen dabei einen mehr oder weniger stark ausgeprägten, zur Wundoberfläche hin parallelen Verlauf erkennen. Die Reepithelisation stellt offensichtlich keinen wesentlichen Faktor in der Beeinflußung der Reißfestigkeit dar.-

Das Gleiche gilt bei den Tieren mit 12-tägiger Wundheilung. Das Äquivalent ist die verminderte mechanische Belastungsfähigkeit durch Ermittlung deutlich erniedrigter Explosionswerte gegenüber den

Kontrolltieren. Diesem Ergebnis entspricht im histologischen Bild offensichtlich eine verzögerte oder unzureichende Faserneubildung im Granulationsgewebe. Darüberhinaus kommt dem F a s e r v e r l a u f hinsichtlich der Zerreißfestigkeit eine Bedeutung zu.

Bei den Peracon- wie bei den AANS Versuchstieren wurde jeweils 4 mal eine horizontale Faserrichtung beobachtet, einmal zeigte sich bei letzteren eine parallele Ausrichtung nur in den Randgebieten. Bei den Vergleichstieren verliefen die Fasern in jedem Präparat vorwiegend oder ganz horizontal.

Nach 12-tägiger Wundheilung ist der Einfluß gegenüber den Kontrolltieren erkennbar, der sich in erniedrigten Druckwerten und in der sehr unterschiedlichen Beschaffenheit des Granulationsgewebes hinsichtlich des Fasergehalts manifestiert.-Aus dem Vergleich des Wirkungsgrades beider Mittel, also Korrelation der Versuchsgruppen (Peracon und AANS) untereinander, kann man auf einen geringeren Einfluß der Substanz Peracon schließen.

Zusammenfassende Wertung der Befunde:

Die Substanz AANS subcutan verabreicht, bewirkt bei der weißen Ratte signifikant eine Beeinträchtigung der Narbenfestigkeit. Im histologischen Bild ist eine horizontale Ausrichtung des Faserverlaufes in etwa 50% erfolgt, das Granulationsgewebe ist mehr zell- als faserreich.

Die Substanz Peracon ebenfalls s.c. appliziert, läßt nach 7 Tagen Wundheildauer weder histologisch noch bei mechanischer Belastung des Gewebes einen Einfluß auf Druck und Wundheilung im Vergleich zu den Kontrolltieren erkennen, wohl aber nach 12 Tagen. Der Faserverlauf ist nicht in allen Fällen horizontal.

Aus dem statistischen Vergleich der beiden Mittel kann geschlossen werden, daß Peracon weniger schädigend und auf andere Weise wirkt, als AANS.

Zusammenfassung:

1) An 40 weißen Ratten und 20 Kontrolltieren wurde geprüft, ob das AANS und das Peracon einen Einfluß auf die Wundheilung ausüben.

2) Die Prüfung erfolgte durch Feststellung der Zerreißfähigkeit der Wunden nach 7 und 12 Tagen. Die excidierten Wunden wurden einer Druckbelastung ausgesetzt, der Verlauf der Wundheilung am histologischen Präparat kontrolliert.

3)Gemessene Druckwerte und histologisches Strukturbild ließen signifikante Beeinflußung der Narbenfestigkeit und der Wundheilung nach 7 und 12 Tagen bei AANS Applikation erkennen, bei der Peraconversuchsreihe konnte nur nach 12 Tagen eine Beeinflußung der Heilung und mithin Reißfestigkeit der Wunden festgestellt werden.

Tabelle mit den wichtigsten Werten der Versuchstiere.

Peracon Ratten 7 Tage Heilung

atü Wert	1,1atü	0,8atü	0,8atü	0,7atü	0,9atü	0,9atü	0,7atü	0,8atü	0,9atü	0,6atü
erhalt.Dos.	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
Geschlecht	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♂	♀	♂	♀
Gewicht	169g	193g	210g	149g	242g	206g	171g	169g	137g	175g

Peracon Ratten 12 Tage Heilung

atü Wert	1,0atü	1,3atü	0,8atü	1,2atü	0,8atü	1,3atü	1,4atü	1,8atü	1,1atü	1,5atü
erhalt.Dos.	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg
Geschlecht	♀	♀	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♂
Gewicht	202g	206g	200g	404g	240g	365g	390g	378g	382g	386g

AANS Ratten 7 Tage Heilung

atü Wert	0,7atü	0,4atü	1,0atü	0,5atü	0,4atü	0,3atü	0,5atü	0,5atü	0,4atü	0,9atü
erhalt.Dos.	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♀	♀	♀	♀
Gewicht	200g	193g	230g	169g	208g	160g	170g	201g	179g	270g

AANS Ratten 12 Tage Heilung

atü Wert	0,4atü	0,9atü	1,1atü	1,6atü	1,3atü	1,3atü	1,2atü	0,7atü	1,2atü	1,1atü
erhalt.Dos.	210mg	210mg	210mg	210mg	210mg	210mg	210mg	210mg	210mg	210mg
Geschlecht	♂	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀	♂	♀
Gewicht	200g	396g	310g	421g	400g	203g	220g	170g	350g	190g

Vergleichstiere 7 Tage Heilung

atü Wert	0,8atü	0,8atü	0,9atü	0,8atü	1,1atü	0,6atü	1,2atü	0,6atü	0,6atü	0,7atü
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Gewicht	246g	229g	270g	177g	231g	150g	236g	170g	182g	180g

Vergleichstiere 12 Tage Heilung

atü Wert	1,4atü	1,1atü	1,5atü	1,8atü	1,1atü	1,8atü	2,0atü	2,0atü	2,5atü	1,5atü
erhalt.Dos.										
Geschlecht	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♀
Gewicht	225g	218g	180g	450g	207g	380g	390g	400g	450g	195g

Literatur:

ENZINGER F.M. and E.D. WARNER: Wound healing in experimental lathyrism. Dept. of Path. State Univ. Iowa City Laborat. Invest. 6, 251-258 (1957). Zit. n. Ber. Path. 37, 121 (1958).

HEGEMANN G.: Standardmethoden zur Beurteilung des Wundverlaufes. Langenbeck Arch. Klin. Chir. 264, 168 (1950)

.....Untersuchungen über tierische Wundhormone. Langenbeck Arch. Klin. Chir. 266, 515 (1950).

KRAUSE D.: Pharmakologie des α(Isopropyl)-α-(ß-dimethylaminopropyl) -phenylacetonitril-citrat. Arzneimittelforschg. Drug Research 8,(1958)

LALICH J.J.: Beta Aminopropionnitril Concentration and Angiorrhexis in Rats. Arch. Path. (Am) 69, 54/402-58/406 (1960).

PENTSCHOW A.:Lathyrismus. Hdb. spez. path. Anat. XII/2, 2341-2348 (1958)

SELYE H.: Inducation by aminoacetonitrile of a predisposition to giant callus formation. Zit. n. Ber. Path. 37, 167 (1958).

.....and NIELSON K.: Factors influencing skeletal changes induced by aminoacetonitrile. Arch. Path.(Am) 64, 333-336 (1957).

WEGELIUS O., E. MOLTKE and M.O. DYRBYE:Investigations on the Influence of Aminoacetonitrile on Connectiv Tissue in the Hamster. Experentia XV, 9, 349+350 (1959).

Herrn Professor Dr. med. K. Elster möchte ich für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates vielmals danken. Trotz seiner vielen und verantwortungsvollen Arbeit hatte er auch in Zeiten starker beruflicher Belastung stets Zeit für ausführliche Aussprachen.

L e b e n s l a u f .

Am 25. Jannuar 1936 wurde ich, Franz Rahm, als zweites von drei Kindern des Lehrers Franz Rahm und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Reis, in Amberg in der Oberpfalz geboren.
Von 1942 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Amberg, anschließend ebenda das Humanistische Gymnasium und ab 1949 das Deutsche Gymnasium und legte im Juni 1956 die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1956/57 begann ich das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen-Nürnberg.
Die ärztliche Vorprüfung bestand ich hier im Monat Februar 1959, das medizinische Staatsexamen am 1. August 1962.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN